

STRESZCZENIE

Od kilkunastu lat zaobserwować można rozwój technik ortodontycznych oraz wzrost liczby osób użytkujących aparaty ortodontyczne w krajach rozwiniętych. Leczenie ortodontyczne cieszy się największym zainteresowaniem wśród nastolatków i młodych dorosłych. Ponieważ aparaty ortodontyczne mogą drażnić, uszkadzać błonę śluzową i utrudniać utrzymanie prawidłowej higieny jamy ustnej, mogą być czynnikiem ryzyka zakażenia i reaktywacji wirusów opryszczki pospolitej. Zakażenia HSV są powszechne. Najczęstszym miejscem zakażenia pierwotnego pozostaje błona śluzowa jamy ustnej. Ze względu na latentny charakter zakażenia i występowanie reaktywacji, nawroty objawów zakażenia HSV są częstym problemem zdrowotnym. Postuluje się udział wielu czynników w reaktywacji HSV, ale szczegółowe przyczyny reaktywacji pozostają nieustalone.

Wpływ leczenia stomatologicznego, ale nie ortodontycznego, na występowanie reaktywacji zakażeń HSV był badany, a wyniki badań są sprzeczne. Leczenie stomatologiczne nierozdzielnie jest związane z obawą, stresem ostrym czy chronicznym leczeniem i/lub urazem chirurgicznym w jamie ustnej, co może sprzyjać wydzielaniu wirusa.

Cele: Prospektywna ocena wpływu ingerencji ortodontycznej na częstość reaktywacji objawowych i bezobjawowych zakażeń w HSV-1 i 2 w jamie ustnej oraz na występowanie pierwotnych zakażeń HSV, analiza występowania objawowych epizodów opryszczki nawrotowej, jak i wydzielania bezobjawowego wirusa u pacjentów leczonych ortodontycznie w porównaniu z grupą kontrolną z uwzględnieniem innych możliwych czynników wpływu uzyskanych z wywiadu z pacjentami, badania stanu higieny jamy ustnej oraz specyficznej odporności humoralnej.

Material: Do badania włączono 138 osób (98 kobiet i 40 mężczyzn) w wieku od 13 do 30 lat (mediana 22,32 lata). Grupę badaną stanowiło 60 osób, które w momencie rozpoczęcia obserwacji były leczone ortodontycznie i leczone będą przez okres przynajmniej 2 tygodni od momentu rozpoczęcia badania. Do grupy kontrolnej włączono 78 osób, które nie leczyły się ortodontycznie. Kryteriami wykluczenia w obu grupach było przewlekłe stosowanie leków przeciwwirusowych o aktywności anti-HSV, występowanie wcześniej stwierdzonych zaburzeń odporności oraz badani, którzy do godziny przed badaniem szczotkowali zęby i nie powstrzymali się od jedzenia lub picia. W każdej z grup wyodrębniono 2 podgrupy w zależności od wieku (13-18 oraz 19-30 lat). Grupa badana nie była jednolita pod względem stosowanego do leczenia rodzaju aparatu ortodontycznego. Osoby zakwalifikowane

użytkowały zarówno aparaty stałe jak i ruchome. Suma wszystkich aparatów wynosiła 74 urządzenia na 60 badanych. Podczas trwania całego badania żaden z uczestników nie zmienił typu urządzenia leczniczego. Średni czas obserwacji pojedynczego pacjenta, z wyłączeniem tych którzy odbyli tylko jedną wizytę (n=15), wyniósł 9,5 miesiąca.

Metody:

- wypełnienie ankiety przesiewowej kandydata do badania dotyczącej historii zakażenia HSV, aktualnie stosowanego leczenia ortodontycznego, przewlekłych chorób ogólnoustrojowych, stosowanych zabiegów i nawyków higienicznych jamy ustnej
- przeprowadzenie wystandaryzowanego wywiadu z uczestnikiem dotyczącego dolegliwości oraz występowania incydentów opryszczki jamy ustnej
- pobranie 5 ml śliny i wymazów z jamy ustnej (powierzchnia błony śluzowej policzka, dna jamy ustnej i grzbietu języka)
- jednokrotne badanie stanu zdrowotnego jamy ustnej z użyciem wskaźników stomatologicznych: PUW (puw), OHI-S, API, PBI
- 155 próbek krwi (po 5 ml) do oceny specyficznej odporności humoralnej metodą ELISA
- 348 próbek śliny i wymazów z błony śluzowej jamy ustnej do zbadania HSV DNA (139 w grupie badanej i 209 w grupie kontrolnej)
- izolacja, amplifikacja i elektroforeza uzyskanego DNA
- przegląd aktualnej literatury prac oryginalnych i artykułów poglądowych, które ukazały się w latach 2000-2022

Wyniki: 50% uczestników badania w grupie leczonej ortodontycznie i 53,8% z grupy kontrolnej zadeklarowało występowanie opryszczki jamy ustnej/wargowej w przeszłości. Opryszczkę nawrotową (1-5 incydentów/rok) deklarowało: 23,3% grupy badanej v. 28,2% w grupie kontrolnej (n.s.). Dodatkowe zabiegi higieniczne znamienne częściej stosowano w grupie pozostającej w trakcie leczenia ortodontycznego (p=0,003). Na dyskomfort spowodowany zmianami, jako możliwym następstwem zakażenia HSV znamienne częściej uskarżało się 50% z grupy badanej niż 10,3% z grupy kontrolnej (p<0,000). Grupy badana i kontrolna nie różniły się znacząco pod względem płci oraz czynników ryzyka wczesnego zakażenia wirusem HSV: edukacji przedszkolnej w przeszłości, wskaźnika diety rodzin, poziomu socjoekonomicznego i miejsca zamieszkania (miasto/wieś), występowania w rodzinie objawowych zakażeń wirusem HSV. Pośród wskaźników stanu zdrowotnego jamy ustnej znamienne wyższe wartości wskaźnika PUW (puw) - mediana 8 v.12 obserwowano w grupie

kontrolnej ($p=0,0016$). Incydenty opryszczki w czasie trwania badania zgłosiło 6 osób w grupie badanej (10%) i 18 w grupie kontrolnej (23,1%). Szczegółowe przedstawienie danych znajduje się w tabeli 21. RHL odnotowano u 19 kobiet (19,4%) i 5 mężczyzn (12,5%). Znamienne różnica wystąpiła natomiast pomiędzy grupami jako całość ($p=0,015$) wskazując na rzadsze występowanie objawowego nawrotu RHL w grupie badanej. Obecność anty-HSV-1 IgG wskazującą na latentne zakażenie HSV-1 potwierdzono u 51,7%, w grupie badanej i 61,5% grupy kontrolnej (n.s.) Serokonwersję w trakcie trwania badania stwierdzono dodatkowo u 3 osób z grupy kontrolnej i 1 osoby z grupy badanej. Anty HSV-2 wykryto u 4 osób. Łącznie, podczas całego trwania eksperymentu medycznego, 84 uczestników badania posiadało przeciwciała anty-HSV-1 i/lub 2.

Z pośród 80 osób anty-HSV dodatnich, 25 nie było świadomych przebytego zakażenia pierwotnego, a 12 osób deklaroowało występowanie opryszczki, czego nie potwierdziły badania serologiczne. HSV DNA w jamie ustnej wykryto w 13/348 próbkach pobranych od 12 pacjentów (4 w grupie badanej i 9 w grupie kontrolnej) (n.s.). Spośród czynników wpływu na występowanie objawowych reaktywacji HSV znamienne różnice stwierdzono w odniesieniu do częstszej deklarowanej częstości RHL na rok 1-5 razy ($p=0,000$) oraz wyższej mediany wskaźnika PUW(puw) 11 v.8 ($p=0,03$) w grupie z objawami reaktywacji.

Wykryto znamienne różnicę dotyczącą wyższej średniej geometrycznej stężenia przeciwciał (GMC) anty-HSV-1 w klasie IgG u uczestników badania reaktywujących wirusa bezobjawowo w porównaniu z pacjentami z reaktywacją objawową ($p=0,033$). Nie wykazano innych istotnych różnic pomiędzy wyżej wymienionymi grupami pacjentów z objawową i bezobjawową reaktywacją HSV w trakcie trwania całego badania.

Wnioski:

1. Wirus opryszczki jest szeroko rozpowszechnionym patogenem, nie wykazuje predylekcji do płci. Zakażenie HSV-2 występuje z mniejszą częstotliwością niż HSV-1 i istnieje możliwość koinfekcji obydwoma typami wirusa.
2. Objawowa i bezobjawowa reaktywacja wirusami opryszczki jest częsta w populacji stomatologicznych anty-HSV IgG dodatnich pacjentów.
3. Leczenie ortodontyczne nie wpływa na wzrost zakażeń pierwotnych wirusem HSV i nie jest czynnikiem reaktywacyjnym dla HSV zarówno objawowego jak i bezobjawowego, a reaktywacja HSV nie zależy od typu zastosowanego aparatu ortodontycznego.

SUMMARY

For several years the development of orthodontic techniques and the increase in the number of people using braces in developed countries have been observed. Orthodontic treatment is the most popular among teenagers and young adults. Because braces can irritate, damage the mucous membrane and make it difficult to maintain proper oral hygiene, they can be a risk factor for infection and reactivation of herpes simplex viruses. HSV infections are common. The most common area of primary infection is the oral mucosa. Due to the latent nature of infection and the occurrence of reactivation, recurrence of symptoms of HSV infection is a common health problem. It is postulated that age factors contribute to HSV reactivation but the exact reasons for reactivation remain undetermined.

The effect of dental treatment, but not orthodontic treatment, on the incidence of HSV reactivation has been studied and the results of the studies are conflicting. Dental treatment is inextricably linked to fear, acute stress or chronic treatment and/or surgical trauma to the oral cavity which may promote viral shedding.

Aims: Prospective assessment of the impact of orthodontic intervention on the frequency of reactivation of symptomatic and asymptomatic HSV-1 and 2 infections in the oral cavity and on the occurrence of primary HSV infections, analysis of the occurrence of symptomatic episodes of recurrent herpes and asymptomatic viral shedding in patients treated orthodontically compared to the group control, taking into account other possible influence factors obtained from the interview with patients, examination of oral hygiene status and specific humoral immunity.

Material: 138 people (98 women and 40 men) aged 13 to 30 (median 22.32 years) were included in the study. The study group consisted of 60 people who were orthodontically treated at the start of the observation and will be treated for at least 2 weeks from the start of the study. The control group included 78 people who did not undergo orthodontic treatment. The exclusion criteria in both groups were chronic use of antiviral drugs with anti-HSV activity, the presence of previously diagnosed immunodeficiency disorders, and people who brushed their teeth up to an hour before the examination and did not refrain from eating or drinking. In each of the groups, 2 subgroups were distinguished depending on age (13-18 and 19-30 years). The study group was not uniform in terms of the type of braces used for treatment. Qualified persons used both fixed and removable braces. The sum of all braces was 74 devices out of 60 examined people. During the entire study none of the participants changed the type of treatment device.

The average time of observation of a single patient, excluding those who had only one visit (n=15), was 9.5 months.

Methods:

- completing the candidate's screening questionnaire regarding the history of HSV infection, current orthodontic treatment, chronic systemic diseases, treatments and oral hygiene habits
- conducting a standardized interview with the participant regarding the ailments and occurrence of oral herpes incidents
- collection of 5 ml of saliva and oral swabs (surface of the buccal mucosa, floor of the mouth and back of the tongue)
- one-time oral health examination using dental indices: DMFT, OHI-S, API, PBI
- 155 blood tubes (5 ml each) for evaluating specific humoral immunity by ELISA method
- 348 saliva and oral mucosa samples for HSV DNA testing (139 in the study group and 209 in the control group)
- isolation, amplification and electrophoresis of the obtained DNA
- review of the current literature of original works and review articles published in the years 2000-2022

Results: 50% of the study participants in the orthodontic group and 53.8% in the control group declared the presence of oral/labial herpes in the past. Recurrent herpes (1-5 incidents/year) was declared by: 23.3% of the study group vs. 28.2% of the control group (n.s.). Additional hygiene procedures were significantly more frequent in the group undergoing orthodontic treatment (p=0.003). Discomfort caused by lesions as possible consequences of HSV infection was significantly more frequently reported by 50% of the study group than 10.3% of the control group (p<0.000). The study and control groups did not differ significantly in terms of gender and risk factors for early HSV infection: past pre-school education, family fertility rate, socioeconomic level and place of residence (urban/rural), occurrence of symptomatic HSV infections in the family. Among the indicators of oral health, significantly higher values of DMF (DMF) - median 8 v.12 were observed in the control group (p=0.0016). Incidents of herpes during the study were reported by 6 people in the study group (10%) and 18 in the control group (23.1%). A detailed presentation of the data is presented in Table 21. RHL was reported in 19 women (19.4%) and 5 men (12.5%). There was a significant difference between the groups as a whole (p=0.015), indicating a lower incidence of symptomatic RHL recurrence in

the study group. The presence of anti-HSV-1 IgG indicating latent HSV-1 infection was confirmed in 51.7% of the study group and 61.5% of the control group (n.s.) Seroconversion during the study was additionally found in 3 people from the control group and 1 person from the study group. Anti HSV-2 was detected in 4 people. In total, during the entire duration of the medical experiment, 84 study participants had anti-HSV-1 and/or 2 antibodies.

Out of 80 anti-HSV positive people, 25 were unaware of the primary infection, and 12 people declared the presence of herpes, which was not confirmed by serological tests. Oral HSV DNA was detected in 13/348 samples from 12 patients (4 in the test group and 9 in the control group) (n.s.). Among the factors influencing the occurrence of symptomatic HSV reactivation, significant differences were found with regard to the higher declared frequency of RHL per year by 1-5 times ($p=0.000$) and the higher median of the DMFT (PUW) index 11 v.8 ($p=0.03$) in the group with signs of reactivation.

A significant difference in the higher geometric mean concentration of anti-HSV-1 IgG antibodies (GMC) was detected in asymptomatic reactivating subjects compared to symptomatic reactivating subjects ($p=0.033$). There were no other significant differences between the above-mentioned groups of patients with symptomatic and asymptomatic HSV reactivation throughout the study.

Conclusions:

1. The herpes virus is a widespread pathogen with no gender predilection. HSV-2 infection occurs at a lower frequency than HSV-1 and there is a possibility of co-infection with both types of virus.
2. Symptomatic and asymptomatic HSV reactivation is common in the population of dentally treated anti-HSV IgG positive patients.
3. Orthodontic treatment does not increase primary HSV infections, is not a reactivating factor for both symptomatic and asymptomatic HSV and does not depend on the type of braces used.